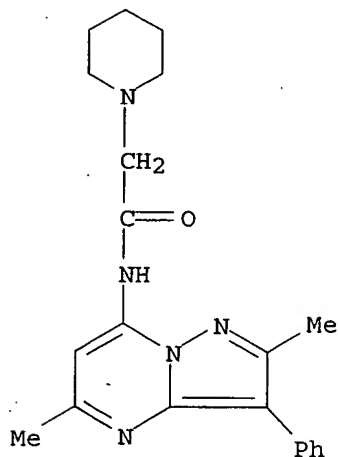


ACCESSION NUMBER: 1971:22872 CAPLUS  
 DOCUMENT NUMBER: 74:22872  
 TITLE: 7-Aminoalkylaminopyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives  
 INVENTOR(S): Takamizawa, Akira  
 PATENT ASSIGNEE(S): Shionogi and Co., Ltd.  
 SOURCE: Jpn. Tokkyo Koho, 3 pp.  
 CODEN: JAXXAD  
 DOCUMENT TYPE: Patent  
 LANGUAGE: Japanese  
 FAMILY ACC. NUM. COUNT: 1  
 PATENT INFORMATION:

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 45030335	B4	19701001	JP	19661214

GI For diagram(s), see printed CA Issue.  
 AB I is treated with an amine and the resulting II reduced to manufacture III, useful as an antipyretic, analgesic, and antiinflammatory drug. In an example, I in CHCl<sub>3</sub> is refluxed 5 hr with piperidine to give II (A = piperidino), m. 195-6°. Similarly prepared are the following II (A given): morpholino; NMe<sub>2</sub>. III (A = piperidino) in THF is dropped into a suspension of LiAlH<sub>4</sub> in THF and the mixture refluxed 4 hr to give III (A = piperidino). Similarly prepared are the following III (A given): morpholino; NMe<sub>2</sub>.  
 IT 30156-81-1P  
 RL: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
 (preparation of)  
 RN 30156-81-1 CAPLUS  
 CN 1-Piperidineacetamide, N-(2,5-dimethyl-3-phenylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)- (8CI) (CA INDEX NAME)



⑭ 新規 7-アミノアルキルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン誘導体の製造法

① 特 願 昭41-81943

② 出 願 昭41(1966)12月14日 5

③ 発 明 者 高見沢映  
茨木市下穂積73の6

④ 出 願 人 塩野義製薬株式会社  
大阪市東区道修町3の12

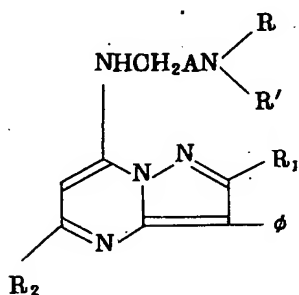
代 表 者 武田健一

代 理 人 弁理士 岩月達夫

#### 発明の詳細な説明

本発明は新規 7-アミノアルキルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン誘導体の製造法に関する。

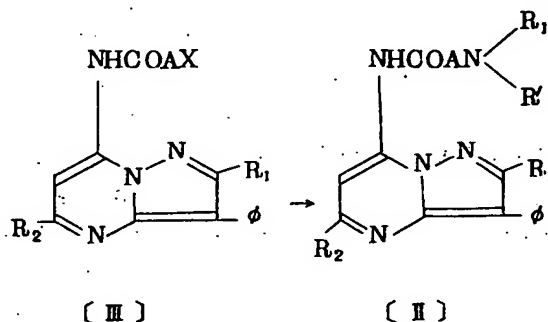
上記 7-アミノアルキルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン誘導体は一般式で次の様に表わされ医薬として有用な新規化合物である。



〔I〕

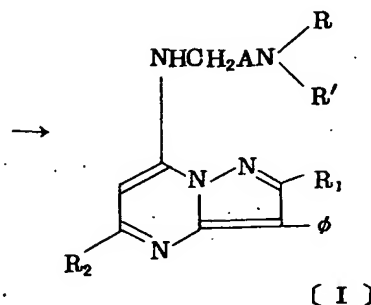
〔式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はアルキル基、phi はアリール基、A は 2 価炭化水素基、R および R' は水素またはアルキル基を表わし、R と R' は互いに直接または他の異節原子を介して結合し、異項環を形成してよいものとする。〕

この 7-アミノアルキルアミノ体〔I〕は、本発明方法に従つて、対応する 7-ハロゲノアシルアミノ体を出発原料とし、本質的にアミノ化、還元



〔III〕

〔II〕



〔I〕

〔式中、X はハロゲンを表わし、R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, phi, A, R および R' は前記と同意義を有する。〕

本発明方法の原料物質 7-ハロゲノアシルアミノ体〔III〕は上記式から明らかなように、2 位と 5 位にアルキル基を有し、3 位にアリール基を有する 7-ハロゲノアシルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジンであつて、置換基をさらに具体的に例示すればメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、フェニル基、トリル基、ナフチル基などが挙げられる。尚、原料物質の 7-ハロゲノアシルアミノ体〔III〕は対応する 7-アミノ体にモノハロゲノカルボン酸ハロゲンニドを作用させることによつて合成される。

本発明方法は先づその第一工程において 7-ハロゲノアシルアミノ体〔III〕にアミン類を反応させて 7-アミノアシルアミノ体〔II〕を製する。アミン類にはアンモニアおよび脂肪族の第 1 級、第 2 級アミン、異項環アミンが含まれ、後者につ

3

いて例示すれば、メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミン、ブチルアミン、ジメチルアミン、ジエチルアミン、ジプロピルアミン、ジブチルアミン、メチルエチルアミン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルフォリンなどが挙げられ 5  
る。本反応実施に際しては 7-ハロゲンアシルアミノ体〔Ⅲ〕と上記アミン類とを適当な溶媒中で加熱すればよい。使用される溶媒は両物質に対して非反応性であれば、特に限定の必要はなく、アルコール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、10  
などの溶媒が使用され得る。本反応は脱ハロゲン化水素反応であるから、制酸剤として有機または無機の塩基が反応系に加えられてもよいし、また反応させるアミン類を大過剰に使用することも考慮されてよい。とくにアミンとしてアンモニアや 15  
第 1 級アミンを使用するときは、生成物の 2 級化、3 級化を防止する目的からもアミン類の過剰な使用が好ましい。さらに、とくに溶媒を使用せず、このアミン類に溶媒を兼ねさせてもよい。また低沸点のアミン類を使用する場合には反応を封管中 20  
で行うことも考慮されてよい。

第 2 工程においては、こうして得られる 7-アミノアシルアミノ体〔Ⅱ〕を還元して 7-アミノアルキルアミノ体に変じる。還元剤としては水素 25  
化金属錯化合物が適当で、例えば、水素化アルミニウムリチウム、水素化ホウ素リチウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウムなどが使用される。本反応は通常エーテル類を溶媒として常温もしくは加熱下に実施される。溶媒についてさらに言えば、ジエニルエーテル、テ 30  
トラヒドロフラン、ジオキサンなどが使用される。

本発明方法によつて得られる目的物質 7-アミノアルキルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン誘導体〔Ⅰ〕は解熱作用、鎮痛作用、抗炎症作用を有するので医薬として有用である。

以下に実施例を挙げて本発明方法実施の態様を示す。

#### 実施例 1

(イ) 2・5-ジメチル-3-フエニル-7-クロロアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン 1.1 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、これにピペリジン 2.5 g を加え、5 時間加熱還流する。冷後水洗、乾燥し、クロロホルムを留去した残渣をアセトンより再結晶すれば、mp 195~196℃の無色針状晶として 2・5- 45

4

ジメチル-3-フエニル-7-ピペリジノアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン 1.2 g を得る。

元素分析  $C_{21}H_{25}ON_5$  として

計算値 C, 69.39; H, 6.93;

N, 19.27

実験値 C, 69.54; H, 6.91;

N, 19.06

(ロ) 水素化アルミニウムリチウム 0.4 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、冷時 2・5-ジメチル-3-フエニル-7-ピペリジノアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン 0.5 g をテトラヒドロフラン 30 ml に溶かした溶液を滴下する。次いで 4 時間加熱還流し、薄層クロマトによつて原料のスポットが消失するのを確認した後冷却下に 10% 水酸化ナトリウム溶液を加え、過剰の錯化合物を分解する。テトラヒドロフラン層をとり、残渣はテトラヒドロフランで洗浄し、洗浄液とテトラヒドロフラン層とを合わせて減圧濃縮する。残渣をクロロホルムで抽出し、抽出液は水洗、硫酸ナトリウムで乾燥後クロロホルムを留去する。油状残渣をアルミナクロマトに付し、クロロホルムで溶出する。得られた粗結晶をエーテルより再結晶すれば、mp 123~124℃の無色板状晶として 2・5-ジメチル-3-フエニル-7-(2-ピペリジノエチル)-アミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン 0.34 g を得る。

元素分析  $C_{21}H_{27}N_5$  として

計算値 C, 72.17; H, 7.79;

N, 20.04

実験値 C, 72.08; H, 7.95;

N, 20.00

#### 実施例 2

(イ) 2・5-ジメチル-3-フエニル-7-クロロアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン 1.0 g をクロロホルム 30 ml に溶解し、これにモルホリン 1.19 g を加え、7 時間加熱還流する。反応液を水洗し、芒硝で乾燥し、クロロホルムを留去し、残渣をアセトンから再結晶し、融点 202~203.5℃の結晶として 2・5-ジメチル-3-フエニル-7-モルホリノアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジンを得る。収量 53.0%。

(ロ) 2・5-ジメチル-3-フエニル-7-モル

5

ホリノアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン400mgのテトラヒドロフラン溶液30mlを水素化アルミニウムリチウム333mgのテトラヒドロフラン溶液50mlに氷冷下徐々に滴下し、2時間加熱還流する。氷冷下反応液に510%水酸化ナトリウム水溶液を加え過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解する。減圧濃縮してテトラヒドロフランを留去し、残渣をクロロホルムで抽出する。クロロホルム層を水洗し、芒硝で乾燥し、クロロホルムを留去する。析出する結晶をアセトンから再結晶し、融点168~170℃の無色板晶として2・5-ジメチル-3-フェニル-7-(2-モルホリノエチル)-アミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン250mgを得る。

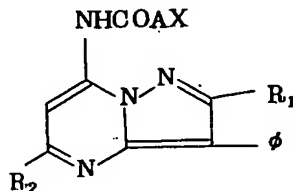
## 実施例 3

(1) 2・5-ジメチル-3-フェニル-7-クロロアセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン1.0gをクロロホルム30mlに溶解し、これにジメチルアミン0.57gのクロロホルム20mlの溶液を加え、封管中95~100℃で4時間40分加熱する。冷後、反応液を実施例1と同様に処理し、融点151~152℃の無色針晶として2・5-ジメチル-3-フェニル-7-(N・N-ジメチルアミノ)-アセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン515mgを得る。

(2) 2・5-ジメチル-3-フェニル-7-(N・N-ジメチルアミノ)アセトアミドピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン468mgを水素化アルミニウムリチウム440mgと処理し、融点125~126℃の無色角状晶として2・5-ジメチル-3-フェニル-7-(N・N-ジメチルアミノ)-エチルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン400mgを得る。

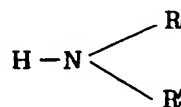
## 特許請求の範囲

## 1 一般式

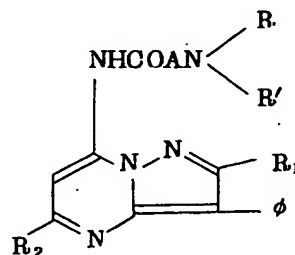


6

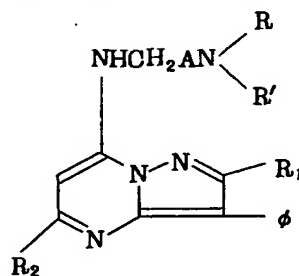
〔式中、R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> はアルキル基、φ はアリール基、A は2価炭化水素基、X はハロゲンを表わす。〕で表わされる化合物を一般式



〔式中、R および R' は水素またはアルキル基を表わし、R と R' は互いに直接または他の異節原子を介して結合し、異項環を形成してよいものとする。〕で表わされる化合物と反応させて一般式



〔式中、R<sub>1</sub> , R<sub>2</sub> , φ , A , R および R' は前記と同意義とする。〕で表わされる化合物とし、次いでこれを水素化金属錯化合物で還元して一般式



〔式中、R<sub>1</sub> , R<sub>2</sub> , φ , A , R および R' は前記と同意義とする。〕で表わされる化合物を得ることを特徴とする新規7-アミノアルキルアミノピラゾロ〔1・5-a〕ピリミジン誘導体の製造法。